

UNIVERSIDAD DEL VALLE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES



**FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN
PERSONAS CON INFECCIÓN POR VIH QUE
INICIARON TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE
ALTA ACTIVIDAD EN LA ROMANA, REPÚBLICA
DOMINICANA, 2004-2009**

Guatemala

2011

**FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN
PERSONAS CON INFECCIÓN POR VIH QUE INICIARON
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD
EN LA ROMANA, REPÚBLICA DOMINICANA, 2004-2009**

UNIVERSIDAD DEL VALLE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

**FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN
PERSONAS CON INFECCIÓN POR VIH QUE INICIARON
TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD
EN LA ROMANA, REPÚBLICA DOMINICANA, 2004-2009**

**Trabajo de investigación presentado por
Leonel E. Lerebours Nadal para optar al
grado de Maestría en Epidemiología de
Campo (FETP)**

Guatemala

2011

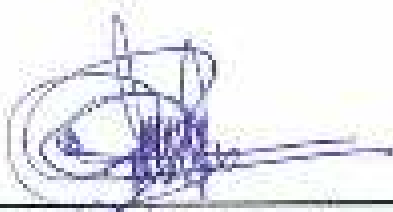
Vo. Bo.:

(f) 
Dra. Gloria Suárez

Tribunal Examinador:

(f) 
Dra. Gloria Suárez

(f) 
Dra. Sonia Morales

(f) 
Dra. Judith García

Fecha de Aprobación: Guatemala, 26 de agosto del 2011

PREFACIO

Desde el 2004 en la República Dominicana se comenzó la implementación de la atención integral a pacientes con VIH, en la cual consiste en brindar al paciente servicios de atención psicológica, diagnóstico temprano de enfermedades concomitantes y tratamiento supervisado, de forma paulatina estas acciones se han incrementado como lo ha sido la integración de las visitas al hogar para el seguimiento médico y nutricional y la prevención del abandono.

Cuando comencé a trabajar en La Romana como médico desconocía el impacto que tiene directamente en la salud del paciente este tipo de abordaje. Esta investigación va dedicada a todos aquellos que de forma integrada están luchando a diario en contra de las adversidades que viven los pacientes con VIH/SIDA, donde deben sobrevivir en una sociedad con alto estigma y discriminación.

En especial quiero agradecer a la Dra. Consuelo (Consuelo Beck-Segué), al Dr. Andy (Andrew Dean) Al, Dr. Steve (Steve Nicholas) y a Bienvenido (Bienvenido Veras), Mis mentores y tutores, sin ellos este trabajo no pudo haberse realizado, y que han sido más que maestros en mi formación como médico y epidemiólogo y me han enseñado de forma específica que la salud pública, la medicina son carreras para servir a los demás (donde la mayoría de veces son los más necesitados) en primera instancia y no para servirse a sí mismo. También quiero agradecer a la Dra. Rodríguez (Carmen Rodríguez), al Dr. Román (José Román) y a todo el personal de la Clínica de Familia a quienes considero como parte de mi familia por ser como son y por todo el apoyo recibido en La Romana.

Por último, le agradezco a Yaira y André, quienes son la razón de mi existir, mi motivación para llegar a ser un excelente profesional en el área de epidemiología.

CONTENIDO

PREFACIO	v
LISTA DE GRÁFICOS Y CUADROS	vii
RESUMEN	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	3
2.1 Procesamiento de la información y análisis estadístico	3
2.2 Pruebas de laboratorio	4
2.3 Pacientes	5
2.4 Tratamiento antirretroviral	5
III RESULTADOS	7
3.1 Población	7
3.2 Uso de TAAA	8
III. DISCUSIÓN	13
IV. CONCLUSIONES	16
V. RECOMENDACIONES	17
Limitaciones	17
BIBLIOGRAFÍA	18

LISTA DE GRÁFICOS Y CUADROS

Gráficos	Página
1. Comparación de probabilidades de supervivencia* en adultos con infección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral de alta actividad, Clínica de Familia, La Romana, República Dominicana, junio 2004 - febrero 2009	9

Cuadros	Página
1. Comparación de características de personas adultas con infección por VIH al inicio del TAAA, por sexo, Clínica de Familia, La Romana, República Dominicana, junio 2004 - febrero 2009 (N=1.534)	7
2. Características asociadas con riesgo de mortalidad al inicio (a) y dentro de seis meses después (b) de inicio de TAAA en personas adultas con infección por VIH (N=915)*	10
3. Características asociadas con riesgo elevado de mortalidad en personas adultas con infección por VIH que iniciaron TAAA, estratificadas por conteo de CD4 (N=915)*	11
4. Características asociadas independientemente en regresión logística con riesgo elevado de mortalidad en personas adultas con infección por VIH que iniciaron TAAA (N=879)	12

RESUMEN

Antecedentes: En el Caribe, el 75% de personas con infección por VIH (PVVIHs) viven en la Hispaniola. En República Dominicana, la prevalencia estimada para el 2007 es de 0,8% y en la región Este alcanza un 1,8% y en La Romana, provincia de esta región, fue de 2% y donde labora un servicio de atención a PVVIHs con apoyo del ministerio de salud desde el 2004, donde para el 2008 tenía el 53% de los PVVIHs en tratamiento de la región Este. Se realizó un estudio para identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en PVVIHs en tratamiento antirretroviral de alta actividad (TAAA) en este período. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo analizando los datos en el sistema informatizado de expedientes clínicos de la clínica, calculando tasas de mortalidad de PVVIHs después de inicio de TAAA según conteo de linfocitos T CD4, características demográficas y clínicas, y razones de riesgo como estimados de riesgo relativo con intervalos de confianza 95%, comparación de probabilidades por método de Kaplan-Meier de sobrevivencia y regresión logística.

Resultados: En el periodo De junio 2004 a febrero 2009, 1,030 PVVIHs iniciaron TAAA; 135 (13.1%) fallecieron. Las tasas de mortalidad fueron mayores en los que iniciaron TAAA con conteos de linfocitos T CD4 positivos menores de 200 por ml³ (CD4<200) (14,9% versus 8,0%; RR=2,0; IC95%1,2-2,9), con anemia severa (33.3% versus 12,0%; RR=2,8; (IC95% 2,0-3,9)), o antes de la implementación del programa de apoyo nutricional y atención domiciliar (PANAD) (19,5% versus 10,4% %; RR=1,9; 1,4-2,6). El número de días de TAAA antes de fallecer fue de 1-1 231 (media=61 días); más de 74% de las muertes tomaron lugar en los primeros seis meses de TAAA. De los 36 que fallecieron después de seis meses de iniciar TAAA, solo 13,9% recibían esquemas antirretrovirales de segunda línea. **Discusión:** Este estudio sugiere que la demora en el inicio de la TAAA hasta que tener un conteo de CD4<200 y anemia contribuyeron a la mortalidad y que los PANADs pueden reducir su riesgo. Se recomiendan actualizar las guías de atención cambiando el conteo de CD4<200 a un valor más alto de 350.

Palabras claves: Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), terapia antirretroviral de alta actividad (TAAA), mortalidad, anemia, atención domiciliar.

I. INTRODUCCIÓN

La región caribeña ocupa el segundo lugar a nivel mundial después de África sub-sahariana de mayor prevalencia por infección de VIH (UNAIDS, 2006). El 75% de personas que viven con VIH (PVVIHs) en el Caribe viven en la isla compartida por Haití (con más de 50%) y la República Dominicana (casi 25%). Según La Encuesta Nacional de Salud del año 2007, la prevalencia de infección por VIH en la República Dominicana es aproximadamente 0,8%, pero en la región del Este, donde se encuentra la provincia de La Romana, la prevalencia es más alta 1,2% (Ramírez, 2007). En la provincia de La Romana, la prevalencia estimada de VIH es de un 2% (más de 16.000 PVVIHs), siendo más alta que la prevalencia nacional y una de las más altas de todas las provincias dominicanas (SESPAS/DIGECITSS. 2005).

La infección por VIH sin tratamiento implica un riesgo alto de mortalidad; en la República Dominicana, dicha infección es la causa principal de muerte en mujeres de edad reproductiva (Palella. 1998). La terapia antirretroviral de alta actividad (TAAA), constituida por combinaciones de tres o más agentes con dos o más mecanismos de actividad antirretroviral, ha reducido dramáticamente la morbilidad y mortalidad en países desarrollados (Hogg R. 2008) (Severe P. 2005). Similarmente, se ha demostrado el impacto positivo de la TAAA en países en vía de desarrollo (Mermin J. 2008) (Dirección General de Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA. 2009).

El Programa Internacional de Familias Afectadas por el SIDA (International Family AIDS Program) de la Universidad de Columbia, Nueva York, Estados Unidos, comenzó a proveer atención integral en colaboración con organizaciones sin fines de lucro en 1999 en la provincia de La Romana; dicha clínica se convirtió en 2004 en un servicio de atención integral (SAI) dentro de la red nacional que provee servicios de medicina interna, ginecología y obstetricia, y pediatría, incluyendo TAAA sin costo, al PVVIH (OPS. 2008). El uso de TAAA en el país, proveniente del Congreso Presidencial del SIDA a través de la Dirección General de Control de Enfermedades de Transmisión Sexual y SIDA (DIGECITSS), dependencia de la Secretaría de Salud

Pública y Asistencia Social del país, ha aumentado dramáticamente su cobertura desde el 2004 (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social).

Desde sus inicios en junio 2004, la Clínica de Familia brinda servicios de atención Integral, prevención de transmisión vertical, diagnóstico gratuito de VIH a toda la región Este de la República Dominicana (Región V de salud) con una población estimada en 844.850 (Comisión Ejecutiva para la Reforma del Sector Salud. 2003). En el 2006 se implementó un programa de apoyo nutricional y atención domiciliar (PANAD) con visitas domiciliarias y todo paciente que estaba en estado frágil de salud era visitado para entrega de medicamentos y observación directa de la toma de los medicamentos. A finales del 2008 se habían inscrito más de 1.300 PVVIHs, siendo la Unidad Integral en segundo lugar en cuanto a cantidad de pacientes ingresados en todo el país.

El SAI también brinda desde 2006 sin costo al paciente soporte de laboratorio incluyendo conteo de linfocitos T CD4-positivos (“conteo de CD4”) a pacientes inscritos en la (CF) y las demás SAI de la Región Este.

Los objetivos de este estudio fueron describir las características de PVVIHs adultos que recibieron atención integral y TAAA en esta clínica en los primeros cuatro años de su funcionamiento, determinar la tasa de mortalidad de PVVIHs que recibían TAAA e identificar factores de riesgo para mortalidad entre los que reciben TAAA.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Procesamiento de la información y análisis estadístico

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de la información de todos los pacientes adultos ingresados a TAAA usando la base de datos de Epi Info 3.5.3 (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, 2000) la cual se usaba como fichero electrónico de expediente médico (Friendland G. 2006). Esta base de datos electrónica era alimentada directamente de los expedientes médicos en físico desde el 25 de junio del 2004 hasta el 28 de febrero de 2009 y los datos de seguimiento fueron incluidos hasta el 20 de abril de 2009 de PVVIHs que iniciaron TAAA hasta septiembre 30 de 2009, y hasta marzo 15 del 2010 para los que iniciaron posteriormente.

Se calcularon proporciones, tasas y razón de tasas de mortalidad, estimados de riesgo relativo (RR) entre variables dependientes (inicio de TAAA y mortalidad después de inicio de TAAA) e independientes (características demográficas y clínicas, indicadores de condición clínica al iniciar TAAA, e inicio después de la implementación del PANAD).

Como los PVVIHs que iniciaron TAAA en los primeros años del uso de TAAA tuvieron un periodo de observación mucho más largo que los que iniciaron en los años subsiguientes, se restringió el análisis de mortalidad a los primero seis meses después de inicio de TAAA, ya que todo sobreviviente tuvo por lo menos seis meses de observación.

Reportamos intervalos de confianza de 95% (IC95%) para evaluar la precisión de estimados de cada tasa y razón de tasas. Se excluyeron en cada análisis los pacientes que al momento del inicio de TAAA no presentaban los datos necesarios. Se calcularon valores de p usando Chi-cuadrado o la prueba de Fisher exacta de dos colas en los análisis de variables categóricas, y la prueba de Kruskal-Wallis de dos grupos para variables continuas.

Para la significancia estadística se usó un valor de p menor de 0,05 e IC95% que no cruzaban el 1. Se realizó análisis estratificado y regresión logística usando la técnica de eliminación, inicialmente poniendo todos los factores que tuvieron en el análisis univariado $p < 0,10$ y retirándolos uno por uno (Dean AG. 2010) (Kleinbaum DG. 1996) para identificar factores de riesgo independientes de otros factores y un análisis de sobrevivencia de Kaplan-Meier (Kleinbaum DG. 1988) en Epi Info 3.5.3.

2.2 Pruebas de laboratorio

Todas las pruebas fueron realizadas en el laboratorio de la Clínica, el cual contaba con equipos especializados para conteo de linfocitos T CD4 (CD4) y hemograma. El procesamiento de la química sanguínea se hacía con espectrómetro. Estas pruebas son realizadas para seguir la respuesta de la TAAA y efectos secundarios de acuerdo a las normas y guías nacionales de atención.

- **Conteo de CD4.** A cada paciente con VIH de nuevo ingreso, para establecer el estado inmunológico se le tomaba 2 ml de sangre venosa en tubos k3 (con anticoagulante) donde era enviada al laboratorio el mismo día de la toma de muestra. Esta se procesaba añadiéndole un coctel de anticuerpos marcadores con afinidad a los linfocitos T CD4 y CD3, para luego ser montada en el citómetro de flujo portátil (Easy CD4 Guava®) donde este se encarga de contar de forma automática estas células mediante inmunofluorescencia. Se consideraba un conteo de CD4 normal a mayor de 500 células por ml^3 . Esta prueba se realizaba cada tres meses a pacientes en TAAA y cada seis meses a pacientes en seguimiento.
- **Hemograma.** Para conocer el estado hemático del paciente en conjunto con la toma de muestra para CD4 también se obtenían 5 ml de sangre venosa en tubos con anticoagulante para realizar un conteo completo de células sanguíneas en un analizador automatizado donde se obtenían el hematocrito y total de eritrocitos por ml^3 de sangre, total de hemoglobina en gramos por ml^3 de sangre, total de plaquetas por ml^3 de sangre y total de células blancas. Esta prueba se realizaba de forma estandarizada cada tres meses a los pacientes en TAAA y cada seis

meses a pacientes en seguimiento. También se realizaba cuando era indicada por alguna otra razón.

- **Otras pruebas.** Junto con el conteo de CD4 y el hemograma se tomaban 5 ml de sangre venosa sin anticoagulante para la realización de pruebas de funcionamiento renal, (medición de creatinina y urea), pruebas de enzimas hepáticas (glutámico-oxalacético transaminasa y glutámico-pirúvico transaminasa), glicemia, colesterol y triglicéridos. Dependiendo del estado clínico del paciente se les realizaban otras pruebas adicionales en otros laboratorios como la medición de electrolitos. No se reportan pruebas cuantitativas de ácido nucleico (“carga”) viral en este proyecto por la poca disponibilidad de realizarla a todos los pacientes de manera regular en el programa nacional durante este periodo.

2.3 Pacientes

Se inició TAAA de acuerdo a las guías y normas del país sin importar raza, nacionalidad, sexo, orientación o preferencia sexual o la probabilidad de que el paciente fuera adherente a la TAAA (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. 2003). En cada visita clínica al paciente se le tomaban los signos vitales y el peso. Dentro de los factores principales que se usaron para decidir si se le iniciaba TAAA a los PVVIHs eran enfermedad definitoria de SIDA, conteo de CD4 debajo de 200 células por milímetro cúbico (“conteo de CD4<200”), u otro hallazgo que sugería inmunodeficiencia severa. A todo paciente al iniciar terapia se les citaba semanalmente durante un mes para ser evaluado por el médico con el fin de evaluar e identificar adherencia y efectos adversos. Luego del mes, se citaban mensualmente a buscar los medicamentos antirretrovirales entregados directamente al paciente por la enfermera.

2.4 Tratamiento antirretroviral

Según la Guía Nacional de Atención Integral a PVVIH los regímenes de TAAA de primera línea consistían en el uso de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo a

nucleósidos, de los cuales comúnmente se usaba zidovudina y lamivudina combinados en un comprimido y nevirapina. En caso que el paciente presentase tuberculosis o reacción hipersensible a la nevirapina se administraba efavirenz en sustitución de la nevirapina, debido a que la rifampicina estimula el deterioro enzimático de la nevirapina, reduciendo su actividad antirretroviral, pero tiende a afectar los niveles del efavirenz mucho menos (Friedland G. 2006). De acuerdo con el estado hematológico del paciente si presentaba anemia severa con una hemoglobina menor de 8.2 gramos por ml^3 , en vez de zidovudina se usaba estavudina (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. 2003). Los análisis de anemia severa al inicio de TAAA se confinaron a aquellos pacientes cuyos expedientes tenían el valor de la hemoglobina o si recibían zidovudina, estavudina o tenofovir. Como parte de la atención integral al PVVIH, se usaban agentes antimicrobianos para la prevención y tratamiento de infecciones oportunistas (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. 2003). Si progresaba la inmunosupresión con descenso del conteo de CD4 o el peso corporal, o si no se demostraba un aumento del conteo de CD4 y el peso corporal en el PVVIH dentro de tres a seis meses de iniciar TAAA, se recomendaba considerar la posibilidad de un fallo terapéutico. En esa circunstancia, se recomendaba cambiar todos los fármacos antirretrovirales a un régimen de segunda línea. Se consideró TAAA de segunda línea el uso de dos inhibidores análogos de la transcriptasa reversa diferentes a los establecidos en la primera línea y un inhibidor de proteasa (típicamente lopinavir) reforzado con ritonavir (Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. 2003).

III RESULTADOS

3.1 Población

Desde junio del 2004 hasta febrero del 2009, 1.534 adultos se inscribieron en la clínica. En el año 2006, el ingreso de pacientes se incrementó casi al doble, siendo el mes de octubre de ese mismo año cuando se ingresaron la mayor cantidad de casos, (n=59). Los años siguientes, hasta el 25 de febrero de 2009, se ingresaron más de 10 pacientes por mes; el 57,3% (846) correspondió al sexo femenino. La media de edad de la población adulta fue de 37 años (rango= 18-87 años, DE=11). Los PVVIHs masculinos se ingresaron con un promedio de 39 años mayor que los femeninos (35años) ($p < 0,001$).

Más de la mitad de los pacientes inscritos en la clínica (715 [55,3%]) provenían de la provincia La Romana, el 19,4% (251) de La Altagracia y el 11,7% (151) de la provincia San Pedro de Macorís, el restante provenían de Santo Domingo y otras provincias. El promedio de CD4 inicial era mayor en pacientes del sexo femenino (308,7 células [rango=2 – 1.797] DE=282), que los del sexo masculino (226,8 células [Rango=2 – 1.476] DE=228), $p < 0,001$, (Cuadro 1).

Cuadro 1. Comparación de características de personas adultas con infección por VIH al inicio del TAAA, por sexo, Clínica de Familia, La Romana, República Dominicana, junio 2004 - febrero 2009 (N=1.534)

características	Sin TAAA		Valor de p	Con TAAA		Valor de p
	Masculino	Femenino		Masculino	Femenino	
Edad en años						
Promedio (DE)	36 (11)	32 (12)	0,001	39 (11,2)	35 (10,6)	0,001
Conteo CD4 (cels ml³)						
Promedio (DE)	465(556)	512 (322)	0,001	117 (146.5)	145 (149,2)	0,004

3.2 Uso de TAAA

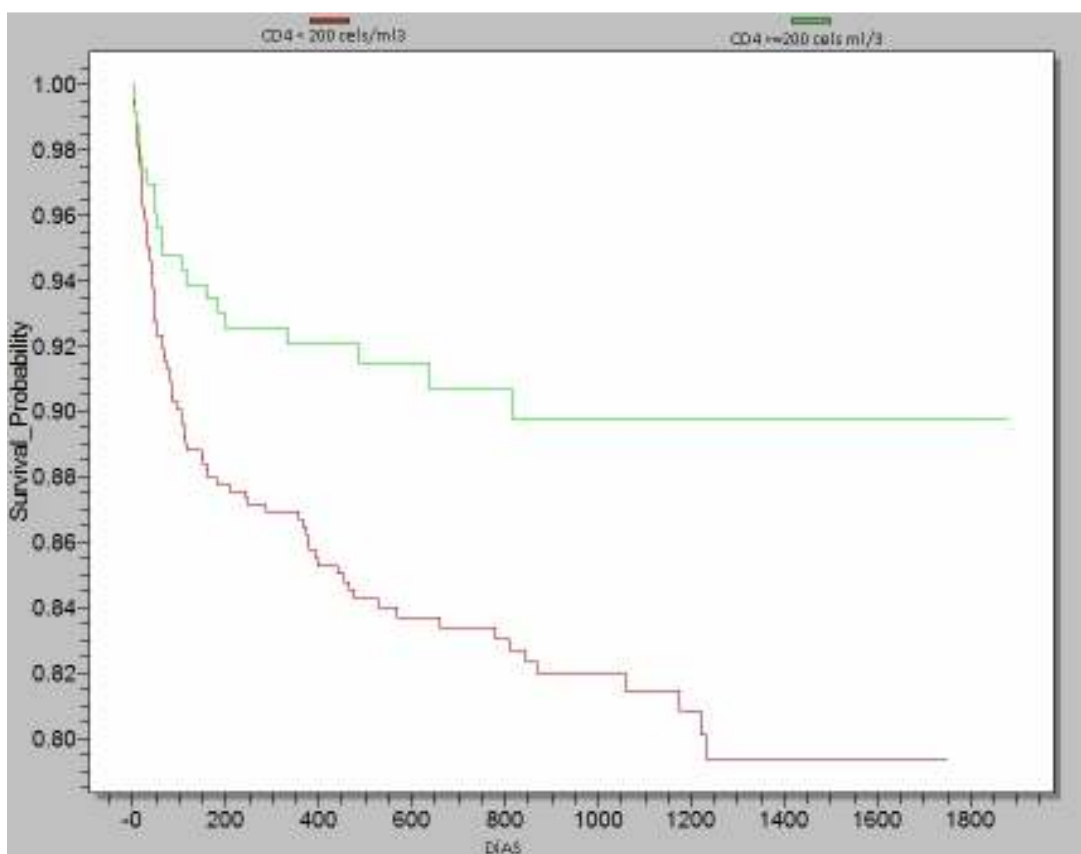
En el periodo de estudio, 1.030 PVVIHs (60%) iniciaron TAAA; 187 (18,2%) iniciaron TAAA dentro de 24 horas de conocer su estado inmunológico. La proporción de pacientes masculinos que iniciaron TAAA (463/636 [72,8%]) fue más alta que la proporción de pacientes femeninas (507/856 [59,2%]; $p < 0,005$). Los pacientes masculinos iniciaron con conteos de CD4 más bajos y edad mayor que los pacientes femeninos.

De los 1.030 PVVIHs que iniciaron TAAA durante el periodo de estudio; 58 (5,6%) interrumpieron su terapia, y no regresaron, considerándoseles desaparecidos. A 60 (5,8%) otros, se les transfirió a unidades de atención integral más cercanas a sus hogares; 135 (13,1%) fallecieron y 780 (75,7%) sobrevivieron hasta el momento del análisis (de 6 a 66 meses después de iniciar TAAA; media=29,6 meses) siguen como pacientes en la clínica. El tiempo promedio entre inicio de TAAA y el fallecimiento en los pacientes que fallecieron fue 51 días (rango: 1-1 231 días; DS=268), ver Gráfico 1.

La mayoría de fallecimientos (75,6%) ocurrieron en los primeros seis meses (183 días) de inicio de TAAA. De los 36 pacientes que fallecieron más de seis meses después de iniciar TAAA, solo cinco recibían esquemas antirretrovirales de segunda línea; los otros continuaban con esquemas de primera línea.

Los pacientes que al inicio de TAAA ya tenían SIDA inmunológico ($CD4 < 200$) o anemia severa (hemoglobina $< 8,2$ gramos/ml³ o uso de estavudina o tenofovir tenían más alto riesgo de fallecimiento (RR: 1,8; IC95%: 1,1-2,9) que otros sin estas características (Cuadro 2a). El riesgo de mortalidad fue más alto en PVVIHs de más de 39 años de edad. Aquellos que iniciaron TAAA antes del 14 de septiembre de 2006 cuando se implementó el PANAD tenían un riesgo más alto de fallecimiento (RR: 2,2; IC95%: 1,4-3,4) que los que iniciaron después de esa fecha, ver Cuadro 2b.

Gráfico 1. Comparación de probabilidades de supervivencia* en adultos con infección por VIH que iniciaron terapia antirretroviral de alta actividad, Clínica de Familia, La Romana, República Dominicana, junio 2004 - febrero 2009



Número de días de terapia antirretroviral de alta actividad

*Método de Kaplan-Meier

Cuando se estratificó por conteo de CD4 al inicio de TAAA, la anemia severa, edad mayor de 39 años o inicio antes de la implementación del PANAD se demostró que seguían asociados con un riesgo superior de muerte en pacientes que iniciaron TAAA con conteo de $CD4 < 200$ (Cuadro 3). Cuando el análisis se restringía a aquellos que iniciaron con conteo de $CD4 \geq 200$, persistía el valor protector de ausencia de anemia y de edad menor de 40 años, aunque por el número relativamente bajo de muertes en PVVIHs que iniciaron TAAA con conteos de $CD4 \geq 200$, estas asociaciones no llegaron a tener significancia estadística. El inicio de TAAA después de la implementación del PANAD solo tenía valor protector en pacientes que iniciaron TAAA con conteo de $CD4 < 200$; el inicio de TAAA en los años antes de la implementación del PANAD implicaba un riesgo de mortalidad de casi el doble comparado con el inicio en los años subsecuentes, ver Cuadro 3.

Cuadro 2. Características asociadas con riesgo de mortalidad al inicio (a) y dentro de seis meses después (b) de inicio de TAAA en personas adultas con infección por VIH (N=915)*

a) Característica	Tasa de mortalidad (%)	Riesgo relativo	(IC95%)§
Edad			
>39 años	16,4% (56)	1,4	(1,4-2,6)
≤39 años	10,4% (50)		
Conteo de linfocitos T CD4+s			
<200/mL ³	14,9% (88)	1,9	1,2-2,9
≥200/mL ³	8,9% (21)		
Anemia severa[‡]			
Presente	33,3% (34)	2,8	(2,0-3,9)
Ausente	12,0% (97)		
Inauguración del Programa de ayuda nutricional y atención domiciliar (PANAD)			
Inicito TAAA antes	19,5% (85)	1,9	(1,4-2,6)
Inicio TAAA después	10,4% (50)		
<hr/>			
b) Característica	Tasa de Mortalidad (%)	Riesgo relativo	(IC95%)§
Edad			
>39 años	12,3% (42)	1,7	(1,1-2,5)
≤39 años	7,3% (39)		
Conteo de linfocitos T CD4+s			
<200/mL ³	10,2% (60)	1,8	(1,0-3,1)
≥200/mL ³	5,9% (15)		
Anemia severa[‡]			
Presente	31,5% (29)	4,0	(2,7-5,8)
Ausente	7,9% (65)		
Inauguración del Programa de ayuda nutricional y atención domiciliar (PANAD)			
Inicito TAAA antes	13,1% (57)	1,5	(1,1-2,2)
Inicio TAAA después	8,5% (41)		

*Excluye pacientes transferidos o perdidos a seguimiento, ‡Hemoglobina al inicio de TAAA, § intervalos de confianza 95%

Cuadro 3. Características asociadas con riesgo elevado de mortalidad en personas adultas con infección por VIH que iniciaron TAAA, estratificadas por conteo de CD4 (N=915)*

Característica	Pacientes con conteo de CD4<200			Pacientes con conteo de CD4≥200		
	Tasa de Mortalidad (%)	RR§	IC95%†	Tasa de Mortalidad (%)	RR§	IC95%†
Anemia severa‡						
Presente	19/63 (30,2)	2,0	(1,3-3,2)	7/28 (25,0)	4,8	(1,5-8,2)
Ausente	67/526 (12,7)			14/235 (6,0)		
Inauguración del Programa de ayuda nutricional y atención domiciliar (PANAD)						
Inicio TAAA antes	61/317 (19,2)	1,7	(1,1-2,7)	8/98 (8,2)	1,0	(0,4-2,4)
Inicio TAAA después	27/274 (9,9)			13/166 (7,8)		
Edad						
>39 años	38/227 (16,7)	1,3	(0,8-1,8)	9/100 (8,7)	1,3	(0,5-2,8)
≤39 años	45/348 (12,9)			11/154 (6,1)		

*Excluye pacientes transferidos o perdidos a seguimiento, †intervalos de confianza del 95% §Riesgo relativo, ‡Hemoglobina <8.2gramos/mL3 documentado o implícito por recepción del antirretroviral estavudina o tenofovir

Pero en aquellos que iniciaron TAAA con conteos de CD4 de >200 células/ml³, el riesgo de mortalidad en los que iniciaron TAAA antes de la implementación del PANAD era solo 1,1 veces más alto que en homólogos que iniciaron después de la implementación de dicho programa (Cuadro 3). Aunque la tardanza en iniciar TAAA hasta después del descenso del conteo de CD4 a <200 tuvo su impacto más dramático en la mortalidad en los primeros seis meses, por toda la duración de seguimiento, la mortalidad en PVVIHs con inicio tardío de TAAA fue mayor que la mortalidad en PVVIHs que iniciaron antes del descenso a CD4<200.

Cuando se evaluaron varios factores de riesgo controlando por los otros en la regresión logística, las características que surgieron como factores de riesgo independientes de las otras fueron el conteo de CD4<200 células/ml³, la anemia severa, y el inicio de TAAA antes de la implementación del PANAD, ver Cuadro 4.

Cuadro 4. Características asociadas independientemente en regresión logística con riesgo elevado de mortalidad en personas adultas con infección por VIH que iniciaron TAAA (N=879)

Característica	Razón de Probabilidad (RRP)	IC 95%
CD4<200 [†] Inicio del	1,8	1,1-3,0
TAAA antes del inicio del PANAD	2,1	1,3-3,2
Anemia Severa*	4,0	2,3-6,7

*Hemoglobina <8.2 gramos /L³ documentada o implícita por uso de estavudina o tenofovir , §PANAD Programa de asistencia nutricional y atención domiciliar, †Conteo de linfocitos T CD4+ < 200/mL³

III. DISCUSIÓN

La Clínica de Familia ha sido la primera fuente de atención integral y TAAA para PVVIHs en la región con la más alta tasa de VIH en el país (Ramírez N. 2007) (OPS. 2008). Es importante recalcar que aunque el énfasis de este reporte es la mortalidad en PVVIHs que reciben TAAA, dicha TAAA salvó la vida a muchos adultos cuya expectativa de vida era muy baja. La expectativa de vida en adultos con conteo de $CD4 < 200$ sin otro síntoma de inmunodeficiencia sin TAAA se estima en menos de 60% en 24 meses Post FA. 1996). La mortalidad en PVVIHs sintomáticos con conteo de $CD4 < 200$ se estima en más de 20% en seis meses (Badri M. 2006). Este valor pronóstico del conteo de CD4 dio lugar a que CDC en 1993 redefiniera el SIDA para incluir un conteo de $CD4 < 200$ (CDC 1993). En contraste a la alta mortalidad sin TAAA, la gran mayoría de PVVIHs que iniciaron TAAA en la CDF sobrevivían seis meses a más de cinco años después de iniciar TAAA. En este análisis, la mortalidad dentro de seis meses era significativamente más alta en pacientes con los factores de riesgos como el $CD4 < 200$ y la anemia severa.

Pero los hallazgos de este estudio enfatizan que hay factores asociados con riesgo elevado de mortalidad en PVVIHs aun con el uso de esta valiosa modalidad. Indiscutiblemente, el factor de riesgo de más importancia es demorar el inicio de la TAAA hasta después del descenso del conteo del conteo de CD4 a menos de $200/ml^3$. En la actualidad, aumenta la evidencia que el inicio precoz de la TAAA, antes del descenso del conteo de CD4 a menos de $200/ml^3$ se asocia con múltiples beneficios, entre estos, se destacan la reducción de riesgo de mortalidad, evitar progresión de la inmunodeficiencia, inmunoreconstitución atrasada o incompleta, mutaciones de resistencia frente a los fármacos antirretrovirales, y efectos adversos de los antirretrovirales junto con la posibilidad elevada de tener valores más altos, casi normales, de conteos de CD4 si se inicia TAAA antes del SIDA inmunológico (Palella FJ. 2003) (Moore RD. 2007) (Uy J. 2009) (Hirsch MS. 2008).

En otros estudios realizados por la Organización Mundial de Salud en el 2009 ha modificado las recomendaciones en países en vía de desarrollo para que se aumente

el valor del conteo de CD4 que constituye una indicación absoluta para inicio de TAAA a 350 células/ml³ (WHO. 2009).

En el pasado se ha descrito la epidemiología de la anemia severa en el PVVIH, y se entiende que este hallazgo es común y frecuentemente debido no tanto a deficiencias nutritivas, sino a efectos de supresión causada por el virus a nivel de la médula ósea o a infecciones oportunistas (Sullivan PS: 1998).

Es importante reconocer que esta patología no es una contraindicación a la TAAA, sino todo lo contrario: es una indicación del severo impacto viral. También es vital reconocer que la transfusión sanguínea tiene un efecto inmunosupresivo demostrado, además de los riesgos adicionales de transmisión de patógenos que pueden acelerar la inmunodeficiencia (Hillyer CD. 1999); en esta población, es posible que las transfusiones hayan jugado un papel en la mortalidad elevada en PVVIHs con anemia severa.

Por lo tanto, solo se debe intervenir con transfusión en aquellos PVVIHs en que se demuestre que la anemia asociada con la infección por VIH o infecciones oportunistas está acompañada por inestabilidad hemodinámica o efectos adversos a nivel cerebral o miocárdico. El riesgo asociado con la anemia puede ser relacionado en parte a que en nuestra población, se empleó el uso de la estavudina, fármaco que ha mostrado alto riesgo de complicaciones serias y ocasionalmente fatales; actualmente, se recomienda que no se use (WHO. 2009).

Otro factor que parecía afectar la sobrevivencia en los PVVIHs que iniciaron TAAA fue el inicio después de que la clínica implementara un PANAD. Esta herramienta no tuvo un impacto importante en la sobrevivencia en PVVIHs que iniciaron TAAA con conteo de CD4>200. Pero su efecto dramático en la reducción de riesgo de mortalidad en PVVIHs con máximo riesgo de fallecimiento apoya los hallazgos reportados en varios estudios de la atención médica a PVVIHs en otros países de recursos limitados que sugieren que el impacto de las medidas para apoyar la nutrición y bienestar del PVVIH que inician TAAA, y la atención domiciliar para dichos pacientes ejerce una reducción importante en la discontinuación de la TAAA y

una reducción independiente en el riesgo de mortalidad (Mermin J. 2008) (Korenromp EL. 2008).

Finalmente, la mayoría de los PVVIHs que fallecieron después de seis meses demostraban fallo terapéutico con el esquema antirretroviral de primera línea, y se les debe haber cambiado a otro esquema.

La anemia puede haber servido como marcador para el uso de la transfusión, modalidad que tiene un efecto inmunosupresivo en el PVVIH, por su efecto inmunomodulador, y su actividad específica en la activación viral (Sullivan PS. 1998) (Hillyer CD. 1999). El uso prácticamente universal de la estavudina en pacientes con anemia severa pudo haber exagerado el riesgo aparente de mortalidad, porque este fármaco probablemente ejerce un riesgo independiente de mortalidad (WHO. 2009). No obstante estas limitaciones, este reporte (el primero del país de habla hispana con el número más alto de PVVIHs en las Américas, la República Dominicana) pueden contribuir a un entendimiento mayor sobre como incrementar el valor de la TAAA en los países de pocos recursos.

IV. CONCLUSIONES

- Los pacientes que al inicio de TAAA ya tenían SIDA inmunológico ($CD4 < 200$) o anemia severa (hemoglobina < 8.2 gramos/mL³ o uso de estavudina o tenofovir (medicamentos analogos a la transcriptasa reversa) tenían más alto riesgo de fallecimiento que otros sin estas características.
- El riesgo de mortalidad fue más alto en PVV de más de 39 años de edad.
- El Inicio de TAAA antes del PANAD implicaba un riesgo de mortalidad de casi el doble vs los años subsecuentes.
- El PANAD resultó ser un factor que disminuyó el riesgo de mortalidad en pacientes que iniciaron TAAA con $CD4 < 200$ cels/mL³
- La gran mayoría de PVV que iniciaron TAAA sobrevivían seis meses a más de cinco años después de iniciar TAAA
- El factor de riesgo de más importancia es demorar el inicio de la TAAA hasta después del descenso del conteo del conteo de $CD4$ a menos de 200/mL³.

V. RECOMENDACIONES

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Entre ellas son el aspecto retrospectivo del análisis; la falta de acceso estable a pruebas cuantitativas de ácido nucleico viral; la dependencia en records médicos que miembros del personal actualizaban, con datos incompletos y otras limitaciones propias al uso de materiales diseñados no para análisis epidemiológico específicamente, sino para el manejo del enfermo; y el número elevado de PVVIHs que discontinuaron su terapia o se transfirieron a otras unidades una vez que se estabilizaron y el número de unidades en el país aumentó. La gran mayoría de los pacientes que se transfirieron fueron pacientes en condición estable y por supuesto, sobrevivientes. Entre los pacientes que abandonaron TAAA tienen que existir algunos que fallecieron. Otra limitación es que no se pudo explorar el impacto de la transfusión sanguínea en la mortalidad.

Las recomendaciones que se proponer a llevar a cabo luego de la realización de este estudio son:

- Implementar dentro del programa de atención integral a PVVIH vulnerables de forma rutinaria el servicio de ayuda nutricional y atención domiciliar (PANAD).
- Actualizar las guías de atención a PVVIHs donde se establezca un inicio de TAAA cuando el conteo de CD4 sea menor o igual a 350 células/ml³.
- Reducir el tiempo del diagnóstico y tratamiento de anemia de estos pacientes para reducir la morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Badri M, Lawn SD, Wood R. 2006. *Short-Term Risk of AIDS or Death in People Infected with HIV-1 Before Antiretroviral Therapy in South Africa: A Longitudinal Study*. Global Health Sciences Literature Digest 2006. Disponible en: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=jl-03-03>. [Acceso el 10 de noviembre del 2009].
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993. Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MWWR* 1992;41(RR-17);1-12.
- Comisión Ejecutiva para la Reforma del Sector Salud. Sistema de Información Geográfica de Salud de la RD. Recursos Humanos y Camas Hospitalarias de SESPAS Según Regiones de Salud y Población Informe de situación de salud de la Republica Dominicana. 2003. <http://www.sespadigepi.gob.do/ASIS/ASIS03edicion05.pdf> [Acceso el 28 de diciembre del 2009].
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. 2010. EpiInfo and OpenEpi in Epidemiology and Clinical Medicine: Health Applications of Free Software. February 10, 2010. Create Space.com. Scotts Valley, CA.
- Dirección General de Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA. 2009. *Centros de atención integral dónde están nuestras unidades*. Disponible en: <http://www.digecitss.org/mapa.asp>. [Acceso el 28 de marzo del 2009].
- Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. 2006. *Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1299-302.
- Hillyer CD, Lankford KV, Robaci JD, Gillespie TW, Silberstein LE. 1999. *Transfusion of the HIV-seropositive patient: immunomodulation, viral reactivation and limiting exposure to EBV (HHV-4), CMV (HHV-5), and HHV-6, 7 and 8*. *Transfus Med Rev* 1999;13:1-17.
- Hirsch MS. 2008. Initiating Therapy: When to Start, What to Use. *JID* 2008;197 (Suppl 3) S252-S260.
- Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M y cols. 2008. *Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies*. *Lancet* 2008;372:293-9.
- Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS). 2006. *Fact Sheet: Caribbean 06*. UNAIDS disponible en: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/200605-FS_Caribbean_en.pdf. [Acceso el 28 de marzo del 2009].
- Kleinbaum DG. 1996. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag; 1996.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. 1998. *Logistic regression analysis*. In: Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A Eds. *Applied Regression Analysis and Multivariable Methods Regression Analysis and Multivariable Methods. Second Edition*. PWS Kent Publishing Co. Boston. 1988. pp. 512-516.

Korenromp EL, Kayondo JK. 2008. *Reduced mortality with home-based HIV treatment in Uganda*. Lancet 2008;371:703-5.

Lichtenstein K, C Armon C, A Moorman A, y cols. 2007. *Initiation of antiretroviral therapy at higher CD4+ T cell counts reduces incidence of nucleoside analogue toxicities acutely and risk for later development with continued use of these agents in the HIV outpatient (HOPS) cohort*. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention. Sydney, Australia, July 22-25, 2007. Abstract MOPEB016. Disponible en: <http://www.ias2007.org/pag/Abstracts.aspx?AID=3222>. [Acceso el 10 de noviembre del 2009].

Mermin J, Were W, Ekwaru JP, Moore D, Downing R, Behumbiize P, Lule JR, Coutinho A & cols. 2008. *Mortality in HIV-infected Ugandan adults receiving antiretroviral treatment and survival of their HIV-uninfected children: a prospective cohort study*. Lancet. 2008;371(9614):752-9

Moore RD, Keruly JC. 2007. *CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression*. Clin Infect Dis 2007; 44:441-6.

Organización Panamericana de Salud. 2008. *Evaluación de la respuesta del sistema nacional de salud al VIH en la República Dominicana: Una herramienta política, general y técnica para avanzar hacia el acceso universal*. OPS ISBN 978-92-75-3217-722 octubre 2008. pp 39-42. Disponible en: http://www.unicef.org/republicadominicana/Evaluacion_RespuestaNac_VIH_RD08.pdf. [Acceso el 10 de noviembre del 2009].

Palella FJ Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, et al. 2003. *Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata*. Ann Intern Med 2003; 138:620-6.

Palella FJ, Delaney KM, , Moorman, AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, & cols. 1998. *Declining Morbidity and Mortality among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection*. New Engl J Med. 1998;338;853-60.

Post FA, Wood R, Maartens G. 1996. *CD4 and total lymphocyte counts as predictors of HIV disease progression*. Q J Med 1996; 89:505-508.

Ramirez N, Quiterio G, Molina Achecar M, Polanco JJ. Centro de Estudios Sociales y Demográficos. 2007. *Encuesta Demográfica y de Salud: República Dominicana, 2007*. : Disponible en: www.cesdem.com/html/body_publicaciones.html#endesa2007final. [Acceso el 28 de marzo del 2009].

Secretaría de Estado de Salud Pública y Asistencia Social. *Normas de Atención Integral a pacientes viviendo con VIH/SIDA*. 2003. Series de normas nacionales. Dirección General de Control de las Infecciones de Transmisión Sexual y SIDA (DIGECITSS), Secretaria de Estado de Salud Pública y Asistencia Social, Santo Domingo, República Dominicana.

SESPAS/DIGECITSS. 2005. *Encuesta de seroprevalencia de Infección VIH Basadas en puestos centinelas*. Sistema de vigilancia epidemiológica del VIH/SIDA/ITS de segunda generación, Republica Dominicana

- Severe P, Leger P, Charles M, Noel F, Bonhomme G, Bois G, & cols. 2005. *Antiretroviral Therapy in a Thousand Patients with AIDS in Haiti*. *New Engl J Med* 2005; 353:2325-34
- Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW, Adult/Adolescent Spectrum of Disease Group. 1998. *Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus (HIV)-Infected persons: Results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Surveillance Project*. *Blood* 1998;91: 301-308.
- Uy J, Armon C, Buchacz K, Wood K, Brooks JT; HOPS Investigators. 2009. *Initiation of HAART at higher CD4 cell counts is associated with a lower frequency of antiretroviral drug resistance mutations at virologic failure*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:450-3.
- World Health Organization. 2009. *Rapid advice: antiretroviral therapy in HIV infection in adults and adolescents*. Disponible en : <http://www.who.int/hiv/pub/arv/advice/en/index.html>. [Acceso el 9 de diciembre, 2009].